

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Patrun

Mikrobiom kože i akne

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

KRATICE KORIŠTENE U RADU:

alfa-MSH – alfa hormon stimulacije melanocita

AMP – antimikrobni peptid

AR – androgeni receptor

CAMP – Christie-Atkins-Munch-Peterson faktor

CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon

GM-CSF – stimulirajući faktor granulocitno-makrofagnih kolonija

IFN γ – interferon gama

IGF 1 – inzulinu sličan faktor rasta

IL-x – interleukin

MMP – matriks metaloproteinaza

mTOR – kinaza meta rapamicina

NF- κ B – nuklearni faktor kapa B

PAR – proteazom aktivirani receptor

SLST – engl. „single locus sequence typing“

SREBP – protein koji veže regulacijski element sterola

TEWL – transepidermalni gubitak vode

TLR – engl. „toll-like receptor“

TNF- α – čimbenik nekroze tumora

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.	1
4. AKNE.	2
4.1. Patogeneza akne.	2
4.1.1. Hiperseboreja i diseboreja	2
4.1.2. Poremećaj proliferacije keratinocita pilosebacealnog folikula	3
4.1.3. <i>Cutibacterium acnes</i> .	4
4.1.4. Upala.	4
4.2. Utjecaj životnih navika i genetskih čimbenika na akne.	5
4.2.1. Životne navike.	5
4.2.2 Genetski čimbenici.	6
4.3. Klinička slika akne.	6
4.4. Liječenje akne.	7
4.4.1. Lokalna terapija.	7
4.4.2. Sustavna terapija.	8
5. MIKROBIOM KOŽE I KOŽNA BARIJERA	10
5.1. Bakterije u sastavu mikrobioma kože.	10
5.2. Kolonizacija kože bakterijama.	12
5.3. Čimbenici koji utječu na mikrobiom kože.	13

5.4. Veza između mikrobioma kože i imunosnog sustava.	14
5.5. Kožna barijera i akne.	15
5.6. Mikrobiom kože i dermatološke bolesti.	17
5.6.1. <i>Psoriasis vulgaris</i>	17
5.6.2. Atopijski dermatitis.	18
5.6.3. Rozaceja.	18
6. NOVIJE SPOZNAJE O POREMEĆAJU RAVNOTEŽE MIKROBIOMA U AKNE .	20
6.1. Nova taksonomija <i>Cutibacterium acnes</i> (ranije <i>Propionibacterium acnes</i>)	20
6.2. Uloga različitih filotipova <i>C. acnes</i> u akne.	21
6.3. Čimbenici virulentnosti <i>C. acnes</i>	22
6.4. Biofilm i upalna reakcija.	25
6.5. Antimikrobna rezistencija.	26
6.6. Uloga ostalih bakterija u patogenezi akne.	26
7. ZAKLJUČAK.	28
8. ZAHVALE.	29
9. LITERATURA.	30
10. ŽIVOTOPIS.	44

1. SAŽETAK

Mikrobiom kože i akne

Stjepan Patrun

Acne vulgaris kronična je upalna dermatoza koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu, odnosno seborejična područja kože poput lica, leđa i prsa. Oba spola podjednako su zahvaćena ovom bolešću, no teži oblici bolesti obično se jave u muškog spola. U patogenezi akne ključna su četiri čimbenika: povećano izlučivanje loja, poremećaj proliferacije keratinocita pilosebacealne jedinice, prisutnost *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) i upalni odgovor. Novija istraživanja ukazuju na značaj promjene ravnoteže mikrobioma kože na etiopatogenezu akne. Pri tome dominantnu ulogu ima *C. acnes*, gram–pozitivna, fakultativno anaerobna i lipofilna bakterija koja se u pilosebacealnom folikulu bolesnika s akne nalazi u povećanom broju, s obzirom na pojačano lučenje loja i okluziju folikula. Metagenomskim analizama utvrđeno je kako filotip IA dominantna kultura kod bolesnika s akne dok su sojevi podskupina IB, II i III dominantni na zdravoj koži, te mogu imati ulogu u oportunističkim infekcijama kože. *C. acnes* djeluje ne samo proinflamatorno, već i na lipogenezu i produkciju loja, te na poremećaj keratinizacije u folikulu. Također, *C. acnes* ima sposobnost stvaranja biofilma i to češće u oboljelih od akne. Biofilm doprinosi antimikrobnoj rezistenciji te potiče upalni odgovor. U folikularnom sadržaju prisutne su i druge vrste mikroorganizama, *Malassezia spp.* i različite vrste stafilokoka. Njihov utjecaj na patogenezu akne još nije u potpunosti utvrđen, ali poznato je da *Malassezia* pokazuje jaku aktivnost lipaze te da naseljava seborejična područja kože, dok *Staphylococcus epidermidis* u folikularnom sadržaju pokazuje antimikrobna svojstva prema *C. acnes*. No, potrebna su daljnja istraživanja utjecaja mikrobioma na fiziologiju kože i patogenezu pojedinih dermatoza.

Ključne riječi: akne, mikrobiom kože, *Cutibacterium acnes*

2. SUMMARY

Skin microbiome and acne

Stjepan Patrun

Acne vulgaris is a complex inflammatory dermatosis affecting pilosebaceous unit of seborrheic skin areas including face, back and chest. Both sexes are equally affected, but the severe types of acne affect men significantly more often than women. Pathogenesis of acne includes four key factors: increased sebum production (seborrhea), hypercornification of the pilosebaceous follicle, colonization of the pilosebaceous follicle by *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) and inflammatory response. The latest data indicate the role of skin microbiome changes in acne etiopathogenesis. *C. acnes*, gram-positive, facultative anaerobic and lipophilic bacteria has the greatest impact on acne. It dominates in follicles and leads to increased sebum production and follicle occlusion. Metagenomic analyses have shown that IA phylotype dominates on acne affected skin, while phylotypes IB, II and III dominate on healthy skin and might have a role in opportunistic skin infections. *C. acnes* leads to inflammation, impacts lipogenesis and sebum production, as well as follicle cornification process. Furthermore *C. acnes* produces biofilm, particularly in acne affected skin. Biofilm contributes to resistance to antibiotic treatments and participates in inflammatory response. *Malassezia spp.* and different staphylococcus species also colonize follicles, but their role in acne pathogenesis remains unclear. *Malassezia spp.*, which colonizes seborrheic skin areas, shows significant lipase activity, while *Staphylococcus epidermidis* has a negative impact on *C. acnes* proliferation in follicles. Further exploration of skin microbiome and its role in skin physiology and certain skin condition is necessary.

Key words: acne, skin microbiome, *Cutibacterium acnes*

3. UVOD

Površinu kože naseljava raznolika zajednica mikroorganizama od kojih su najbrojnije bakterije. Najznačajniji rodovi bakterija koji naseljavaju kožu su *Corynebacterium*, *Propionibacterium* i *Staphylococcus* (1). Mikrobiom kože nužan je za održavanje zdravlja kože, a gubitak ravnoteže mikrobioma može dovesti do kroničnih upalnih dermatoza (2). *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), komenzalna bakterija koja poglavito naseljava područja kože bogata sebumom, poput lica, prsa i gornjeg dijela leđa, ključna je u održavanju homeostaze na površini kože, štiti od patogenih vrsta, ali sudjeluje u patogenezi akne, kronične upalne dermatoze od koje obolijeva 85% adolescenata. Kolonizacija pilosebacealne jedinice ovom bakterijom jedan je od temeljnih čimbenika u etiopatogenezi akne. Genomska i metagenomska istraživanja dovela su do reklasifikacije *Propionibacterium acnes* u *Cutibacterium acnes* (3), pritom naglašavajući sklonost ove vrste ka kolonizaciji površine kože. Također, novija istraživanja usredotočena na genom i karakteristike ove bakterijske vrste, zaključila su kako u patogenezi akne nije presudna povećana kolonizacija *C. acnes* u pilosebacealnom folikulu, već suodnos i ravnoteža različitih filotipova i sojeva *C. acnes*, te njihove fenotipske karakteristike. U ovom preglednom radu, bit će obrađene najnovije spoznaje o utjecaju mikrobioma na patogenezu akne, kao i o utjecaju različitih filotipova *C. acnes* na razvoj kliničke slike ove česte bolesti.

4. AKNE

Akne (*acne vulgaris*) je kompleksna, kronična upalna dermatoza pilosebacealne jedinice koja zahvaća seborejične predjele kože, uključujući lice, leđa i prsa. Epidemiološke studije utvrdile su kako u nekim područjima svijeta od akne obolijeva i do 85% adolescenata i mlađih odraslih osoba, a čak 15%-20% njih pate od srednje teškog ili teškog oblika ove bolesti (4). Bolest se može nastaviti i u odrasloj dobi, zahvaćajući 20%-40% odraslih osoba diljem svijeta (5). Studija "Globalnog opterećenja kroničnim nezaraznim bolestima" procjenjuje da od akne boluje 10% ukupne svjetske populacije, čineći je osmom najčešćom kroničnom nezaraznom bolešću i trećom najčešćom dermatovenerološkom bolešću (6). Akne se najčešće pojavljuje u vrijeme početka puberteta, između 13. i 15. godine, nešto ranije u djevojčica. Prve promjene, komedoni, moguće su i prije 10. godine života. Oba spola podjednako su zahvaćena ovom bolešću, no teži oblici bolesti obično se javljaju u muškog spola (7).

4.1. Patogeneza akne

Patogeneza akne uključuje četiri ključna čimbenika: povećano izlučivanje sebuma (loja), poremećaj proliferacije keratinocita pilosebacealne jedinice, prisutnost *C. acnes* i upalni odgovor.

4.1.1. Hiperseboreja i diseboreja

Glavni patološki proces u pilosebacealnoj jedinici je hiperseboreja i diseboreja, odnosno pretjerano izlučivanje sebuma (hiperseboreja) uz kvalitativne promjene samog sastava sebuma (diseboreja). Te promjene sebuma uvjetuju prekomjernu proliferaciju *C. acnes* i stvaranje biofilma, događaje koje prati upalna reakcija i komedogeneza (8).

Žlijezde lojnice, zbog brojnih receptora koji se nalaze u sebocitima, djeluju kao samostalni periferni endokrini organi. Androgeni stimuliraju lučenje sebuma te rast i diferencijaciju sebocita. Nakon vezivanja androgenih hormona za androgeni receptor (AR) u jezgri sebocita, fosforilacija kinaze meta rapamicina (mTOR) povećana je. Uočeno je kako je u oboljelih od akne povećana citoplazmatska i nuklearna ekspresija m-TOR-a, koji će preko proteina koji veže regulacijski element sterola (SREBP-1) potaknuti lipogenezu u sebocitu (9). Androgeni hormoni također negativno djeluju na endogeni Wnt/ β -katenin signalni put,

čime dolazi do pojačanog odgovora ciljnih gena ovog signalnog puta, poput c-MYC-a, i posljedično indukcije diferencijacije sebocita. Tijekom ovoga procesa, lipidi se nakupljaju u sebocitu, sve dok sebociti nisu dovoljno diferencirani da holokrinom sekrecijom evakuiraju lipide u sebacealni kanal (10). Inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF1), također ima ulogu u patogenezi akne. Naime, inzulin i IGF-1 posredno će, prigušenjem FOX-O1 proteina, djelovati na povećanje sinteze lipida u sebocitima. FOX-O1 protein inhibira lipogenezu inhibirajući protein koji veže regulacijski element sterola (SREBP-1c), također, FOX-O1 protein sprječava transaktivaciju androgenih receptora (11). Ostali čimbenici koji djeluju na aktivnost sebocita su: kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH), hormon stimulacije melanocita (alfa-MSH) i tvar P. CRH potiče steroidogenezu u interakciji s testosteronom i hormonom rasta. CRH signalni put lojne žlijezde neovisan je o osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Djelujući na imunosne i upalne čimbenike, CRH signalni put sudjeluje u stresom potaknutoj patogenezi akne (12). Alfa-MSH ima lipogeni učinak te sudjeluje u androgenom metabolizmu i otpuštanju citokina (7). Tvar P inducira lipogenezu preko peroksisom-proliferator aktiviranog receptora (PPAR-gama) i povećava imunoreaktivnost na interleukine 1 i 6 te na čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-alfa). Još jedan hormon koji utječe na lipidni metabolizam i upalnu reakciju u sebocitima je leptin, hormon iz adipocita koji sudjeluje u kontroli tjelesne mase (13). Osim prekomjernog stvaranja sebuma (hiperseboreja), kvalitativne promjene u sastavu sebuma također imaju ulogu u patogenezi akne. Pri kvalitativnoj analizi sebuma osoba koje boluju od akne i zdravih osoba uočeno je da je u sebumu smanjena zastupljenost slobodnih masnih kiselina, a povećani su trigliceridi, esteri voska i kolesterola te skvalen, uključujući i produkte oksidacije skvalena. Moguće je da promjena sastava loja djeluje i na abnormalnu proliferaciju keratinocita (7).

4.1.2. Poremećaj proliferacije keratinocita pilosebacealnog folikula

Poremećaj proliferacije keratinocita pilosebacealnog folikula, točnije samoga infundibuluma, također je važan patogenetski čimbenik. Nekoliko je čimbenika koji bi mogli biti odgovorni za ovaj poremećaj. Jedan on njih su androgeni hormoni; naime, primijećeno je kako infundibularni keratinociti imaju ubrzani metabolizam androgena (14). Interleukin 1 (IL-1) bi također, stimulirajući faktore rasta, poput vaskularnog endotelnog

faktora rasta (VEGF), mogao utjecati na hiperproliferaciju keratinocita (15). Osim povećane proliferacije, infundibularni keratinociti pokazuju povećanu koheziju. Prekomjerna ekspresija i poremećena distribucija tenascina, glikoproteina ekstracelularnog matriksa, mogla bi biti odgovorna za ovo patološko zbivanje (16).

4.1.3. *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes komenzalna je bakterija koja ima kompleksnu ulogu u patogenezi akne, pri čemu je njezin temeljni učinak poticanje upalnoga odgovora. Neki od bakterijskih proteina koji pridonose upane reakcije su lipaza, neuraminidaza, izomeraza višestruko nezasićenih masnih kiselina, „heat-shock” proteini, Christie–Atkins–Munch–Peterson faktori (CAMP), hemolizini i adhezini (17). *C. acnes* ima i sposobnost stvaranja biofilma, što bi također moglo biti bitno u patogenezi akne. Također, *C. acnes* sposobna je modulirati diferencijaciju keratinocita iducirajući ekspresiju b1, a3, a6s, aVb6 integrina, kao i ekspresiju filagrina na keratinocitima (18).

4.1.4. Upala

Upalna reakcija ima važnu ulogu u patogenezi akne, ali i u nastanku ožiljaka nakon akne. IGF-1 i *C. acnes* najvažniji su čimbenici upalnog odgovora u akne. Nakon stimulacije IGF-1 čimbenikom, kultura sebocita pokazala je povećanu ekspresiju nuklearnog faktora NF- κ B, interleukina (IL-1 β , IL-6 i IL-8) i TNF- α , a zanimljivo je i da je razina ovih biljega upale bila smanjena ako su, prije stimulacije IGF-1 čimbenikom, sebociti bili tretirani inhibitorom NF- κ B (19). Androgeni bi mogli imati sličan učinak kao i IGF-1. Nakon stimulacije IGF-1 čimbenikom, sebociti otpuštaju citokine i matriks metaloproteinaze (MMP) čime započinje upalna reakcija pilosebacealne jedinice, dok MMP mogu razoriti membranu i uzrokovati rasap masnih kiselina u dermis i razaranje ekstracelularnog matriksa (20). *C. acnes* pokazuje kompleksne interakcije u patogenezi akne; u interakciji je s toll-like receptorom (TLR), antimikrobnim peptidima (AMP), proteazom aktiviranim receptorima (PAR) i MMP. Također, potiče keratinocyte, sebocyte i makrofage na sekreciju proupalnih citokina: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α i stimulirajućeg faktora granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) (21). Dodatno, infiltrati CD3+ limfocita utvrđeni su u okolici komedona u kojima je *C. acnes* bila prisutna, dok su CD3+ limfociti bili odsutni u okolnim upalnim promjenama, što podržava teoriju o *C. acnes* kao inicijatora upalne reakcije (22).

Zaključno, poremećaj keratinizacije u donjem dijelu folikularnog infundibula dovodi do okluzije pilosebacealnog ušća. Izlučeni sebum i odumrle epitelne stanice nagomilavaju se u pilosebacealnom folikulu, što je klinički vidljivo kao mase bjelkasto-žućkaste boje koje nazivamo komedonima. Ako je otvor folikula širok i vidljiv, riječ je o otvorenom komedonu, za razliku od zatvorenog komedona, čiji je otvor u potpunosti okludiran. Zbog zastoja sebuma i iritativnog djelovanja slobodnih masnih kiselina i *C. acnes*, folikul naposljetku puca i dolazi do rasapa njegova sadržaja u okolno tkivo pri čemu se razvija upalna reakcija, što se očituje stvaranjem papula, pustula i apscedirajućih čvorova (7).

4.2. Utjecaj životnih navika i genetskih čimbenika na akne

4.2.1. Životne navike

Moderni, zapadnjački način života, koji uključuje suvremeni način prehrane, povišene razine svakodnevnog stresa, promjene u ciklusu spavanja, pušenje i alkohol mogući je rizični čimbenik u patogenezi akne (23). Potpuna odsutnost akne u populacijama izoliranim od zapadnjačkog života sukladna je s hipotezama o djelovanju prehrane na etiopatogenezu akne. Prehranom možemo unositi supstrate potrebne za sintezu sebacealnih lipida, poput linolenske kiseline, koja je esencijalna masna kiselina. Visoki unos masti i ugljikohidrata s visokim glikemijskim opterećenjem mogu djelovati na količinu i sastav sebuma, dok prehrana s niskim glikemijskim opterećenjem djelovanjem na endokrini sustav može smanjiti sintezu sebuma i tako pozitivno djelovati na bitan patogenetski čimbenik u akne (24). Prehrana s visokim glikemijskim opterećenjem inducira hiperinzulinemiju i povećanje razine IGF-1, koji sudjeluje u proliferaciji keratinocita i nastanku komedona. Također, hiperinzulinemija i visoke razine IGF-1 preko CoA karboksilaze i stearyl CoA desaturaze povećavaju sekreciju androgena, koji djeluju na nastanak hiperseboreje i diseboreje (25). Sniženi indeks tjelesne mase smanjuje rizik za nastanak akne (26). Iako utjecaj konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda na patogenezu akne nije u potpunosti jasan, smatra se kako kazein i proteini sirutke iz mliječnih proizvoda povišuju razinu IGF-1, stimuliraju gonadalnu androgenozu, inhibiraju jetrenu sintezu globulina koji vežu spolne hormone, što dodatno povišuje razinu androgena u krvi i naposljetku dovodi do promocije komedogeneze i sebacealne lipogeneze (8). Utjecaj pušenja na patogenezu akne nejasan je. Mogući mehanizam

utjecaja pušenja na akne je indukcijom oksidativnog stresa, kojim nastaju lipidni peroksidi u komedonima, a moguća je i aktivacija upalnog puta preko fosfolipaze 2. Pojedine studije utvrdile su pozitivnu vezu između pušenja, broju popušenih cigareta i razvoja akne (27). Wolkenstein i suradnici (28) u svome istraživanju nisu utvrdili povezanost između pušenja i akne. Pojedini lijekovi, poput antiepileptika i inhibitora tirozin kinaze, kao nuspojavu mogu uzrokovati akne i akneiformne promjene. Uporaba anaboličkih steroida može uzrokovati pojavu teških oblika akne, dok izlaganje digoksinu može uzrokovati klorakne (29).

4.2.2. Genetski čimbenici

Istraživanja na blizancima (30, 31) pokazala su da geni imaju utjecaj na razvoj akne. Istraženo je nekoliko genskih polimorfizama koji utječu na ekspresiju i/ili funkciju pojedinih gena, uključujući polimorfizam PPARG gena, polimorfizme IL6-572G/C i IL1A-889C/T, no potrebna su daljnja istraživanja genske podloge akne.

4.3. Klinička slika akne

Vulgarna akne najčešće se pojavljuje na područjima tijela s najvećim brojem pilosebacealnih jedinica, poput lica, prsa i leđa. Početna promjena u akne su mikrokomedoni – retencijska hiperkeratoza u infundibulu koja je vidljiva samo histološki, te slijedeće promjene – otvoreni i zatvoreni komedoni, također neupalne promjene. Sve ove promjene smatraju se primarnima, dok sekundarnim, upalnim, promjenama smatramo papule i pustule, dublje upalne čvoriće i apscedirajuće čvorove (7). Dijagnoza akne je klinička, a postoje podjele prema težini kliničke slike (blaga, srednje teška, teška), vrsti eflorescencija i prema dobi bolesnika (neonatalna akne (<4. mjesec života), infantilna akne (4-16 mjeseci starosti), dječja akne (1-7 godina), pretpubertetska akne (7-9 godina), adolescentna (10-18 godina) i akne odrasle dobi (>25 godina)) (32). Prema Europskom dermatološkom forumu, suvremena klinička podjela uključuje: 1. *acne comedonica*, 2. blagi do umjereno teški oblik *acne papulopustulosa*, 3. težak oblik *acne papulopustulosa*/umjereno teški oblik *acne nodularis* i 4. *acne nodularis/acne conglobata* (7). *Acne comedonica* najblaži je oblik bolesti, a u kliničkoj slici prevladavaju otvoreni i/ili zatvoreni komedoni, ponekad uz nekoliko papula i papulopustula. Blagi do umjereno teški oblik *acne papulopustulosa* teži je oblik bolesti, obilježen je komedonima uz koje nalazimo

i upalne bolne papule i papulopustule. Osim lica, promjene katkad zahvaćaju i leđa. Težak oblik *acne papulopustulosa*/umjereno teški oblik *acne nodularis* teži je oblik bolesti u kojemu nalazimo brojne papule, pustule i upalne čvorove, a promjene su moguće na leđima i na prsima. *Acne nodularis/acne conglobata* najteži je oblik bolesti. Upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva te nastaju tvrdi, bolni čvorovi koji mogu konfluirati u veće infiltrate izdignute iznad površine kože. Upala gotovo u pravilu završava ožiljkavanjem, a uz lice često su zahvaćeni prsa i leđa, nadlaktice i glutealna regija (7).

4.4. Liječenje akne

Liječenje akne provodi se lokalnom ili sustavnom terapijom, ovisno o težini kliničke slike.

4.4.1. Lokalna terapija

Gotovo u svih bolesnika s akne (osim u onih koji uzimaju izotretinoin), lokalna terapija prvog izbora su retinoidi, koji se primjenjuju kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lokalnim pripravcima. Lokalni retinoidi su derivati vitamina A koji normaliziraju folikularnu hiperkeratinizaciju i tako smanjuju stvaranje mikrokomedona te imaju protuupalno djelovanje. Djeluju na postojeće komedone i preveniraju daljnji nastanak istih. Također, povećavaju učinkovitost ostale lokalne i sustavne terapije (33), te se koriste kao terapija održavanja. Najčešće se koriste u obliku gela ili kreme u različitim, ali niskim koncentracijama; adapalen 0,1% ili 0,3%, izotretinoin 0,05% - 0,1% i tretinoin 0,025% - 0,1%. Svaki od ovih retinoida veže se za receptore retinoične kiseline u keratinocitima i pokazuje različitu učinkovitost i podnošljivost. Najčešće nuspojave terapije su iritacija, odnosno ljuskanje i crvenilo kože, ali najčešće su prolaznog karaktera i mogu se smanjiti postupnim uvođenjem terapije i korištenjem neutralnih hidratantnih krema. Pri tome je adapalen bolje podnošljiv od tretinoina i izotretinoina. Korištenje lokalnih retinoida, zbog deskvamacije rožnatog sloja, povezano je s povećanom osjetljivošću na UV-zračenje, pa se uz korištenje preporučuje i zaštita od sunca. Lokalni retinoidi su kontraindicirani u trudnoći, s obzirom na dobro poznati teratogeni učinak sustavnih retinoida. Fiksna kombinacija adapalena i benzoil-peroksida prema većini terapijskih smjernica lokalna je terapija prvog izbora u srednje teškim oblicima akne.

Benzoil-peroksid, kao lokalni preparat, pokazuje antimikrobna i blaga komedolitička svojstva (34). Dostupan je u različitim koncentracijama (2,5% - 10%) i formulacijama (gel, krema, losion za čišćenje). Fiksne kombinacije benzoil-peroksida i eritromicina ili klindamicina pokazuju bolji terapijski učinak, kao i istovremena primjena preparata s benzoil-peroksidom i lokalnog retinoida (35). Od nuspojava najčešća je iritacija koja je ovisna o koncentraciji samog preparata. Za razliku od drugih antimikrobnih preparata, na benzoil-peroksid ne razvija se antimikrobna rezistencija (36).

Lokalni antibiotici, eritromicin i klindamicin, pokazuju antimikroba svojstva djelujući na *C. acnes*, ali i protuupalni učinak (37). Najčešće se koriste kao fiksne kombinacije s benzoil-peroksidom čime se poboljšava učinkovitost i smanjuje rizik od antimikrobne rezistencije. Naime, zbog učestalosti antimikrobne rezistencije, lokalni, kao niti sustavni antibiotici, ne preporučuju se kao monoterapija.

Azelaična kiselina pokazuje komedolitička, antibakterijska i protuupalna svojstva. Također smanjuje hiperpigmentacije nastale nakon akne (38). Primjenjuje se kao 20%-tna krema ili 15%-tni gel i dobro se tolerira.

4.4.2. Sustavna terapija

Oralni antibiotici koriste se zbog antimikrobnog i protuupalnog djelovanja. Pri tome se u većine bolesnika primjenjuju tetraciklini i to najčešće doksiciklin. Tetraciklini inhibiraju aktivnost matriks metaloproteinaza, produkciju citokina i kemotaksiju upalnih stanica. Minociklin može uzrokovati plavocrne pigmentacije na mukoznim membranama i koži, pogotovo u području ožiljaka od akne (7). Primjena minociklina povezuje se i s pojavom antinuklearnih autoantitijela, što može uzrokovati simptome slične lupusu, poput artralgijske i mučnine (39). Makrolidi su terapija izbora u slučaju teških oblika akne trudnica, te ako postoji alergija na tetracikline. Djeluju na migraciju neutrofila, oksidativno raspadanje fagocita, kao i na produkciju proinflammatoryh citokina (7). Klindamicin se pokazao vrlo uspješnim u terapiji akne, međutim, ne preporučuje se dugotrajna uporaba zbog mogućnosti razvoja pseudomembranoznog kolitisa. Trimetoprim/sulfametoksazol se koristi kao terapija u slučaju teže akne koja nije dobro reagirala na ostale antibiotike.

Sustavna hormonska terapija odlična je mogućnost liječenja težih oblika akne u žena. Cilj ove terapije je smanjiti djelovanje androgena na lojne žlijezde. Najčešće se koriste spironolakton i kombinirana oralna kontracepcija, najčešće kombinacija ciproteron acetata i etinil-estradiola (7). Uporabom oralne kombinirane kontracepcije i spironolaktona dolazi do inhibicije vezivanja androgena za androgene receptore, inhibicije nastanka dihidrotestosterona iz testosterona inhibiranjem 5 alfa-reduktaze, i povišenja razine globulina koji veže spolne hormone, što smanjuje razinu slobodnog testosterona u krvi (40).

Od 1982. godine, najučinkovitija terapija težih oblika akne je sintetski analog vitamina A, izotretinoin. Djeluje na sve etiopatogenetske čimbenike akne: smanjuje izlučivanje sebuma i do 90% nakon šest tjedana terapije (41), normalizira folikularnu hiperkeratinizaciju, djeluje protuupalno te smanjuje bakterijsku kolonizaciju *C. acnes* zbog smanjene količine sebuma. Uobičajena doza je 0,5 – 1,0 mg/kg/dan u trajanju od 4 do 6 mjeseci odnosno do postizanja ukupne kumulativne doze od 120 do 150 mg/kg (7). Izotretinoin pokazuje izrazito lipofilna svojstva i njegova apsorpcija je značajno smanjena ako se lijek uzima na prazan želudac; sukladno tome, preporučuje se uzimanje lijeka uz obrok. Tijekom terapije izotretinoinom moguće su brojne nuspojave koje imitiraju učinak hipervitaminoze vitaminom A: suhoća kože i sluznica, konjunktivitis, upala kože lica, ljuštenje kože, prolazni efluvij. Teže nuspojave, koje zahtijevaju smanjenje doze lijeka ili prekid terapije, uključuju oštećenje jetre, poremećaje lipidograma i *pseudotumor cerebri* (7). Najteža i izneverzibilna nuspojava je teratogeni učinak, pa je u žena obavezno uvesti oralnu kontracepciju prije početka terapije izotretinoinom, koja se mora koristiti minimalno mjesec dana nakon prekida terapije izotretinoinom. Još uvijek je kontroverzna moguća pojava psihičkih smetnji tijekom terapije izotretinoinom: promjene raspoloženja, anksioznost, depresija i suicidalnost (42 - 45). No, potrebno je istaknuti kako su promjene psihičkog statusa česte u osjetljivom razdoblju adolescencije i mlađe odrasle dobi, a pojava akne zasigurno može pridonijeti tome. Dodatno, neke studije su zabilježile poboljšanje kvalitete života nakon uspješno provedene terapije izotretinoinom (44, 45). Ipak, lijek bi trebalo izbjegavati u bolesnika koji su liječeni zbog depresije, a tijekom terapije potrebno je pratiti psihički status.

5. MIKROBIOM KOŽE I KOŽNA BARIJERA

Ljudska koža, probavni sustav, ali i ostala tkiva ljudskoga organizma, naseljena su brojnim mikroorganizmima. Pojmovi mikrobiom i mikrobiota često se koriste kao sinonimi, iako imaju različita značenja. Mikrobitom podrazumijevamo sveukupne mikroorganizme, odnosno sve taksonomske skupine mikroorganizama nekog područja (*bacteria*, *archaea*, *fungi*, *protozoa* i virusi). Mikrobiom je sveukupni genom mikroorganizama nekog područja. Mikrobiomom često objašnjavamo raznolikost funkcija mikrobiote (46).

Taj isti mikrobiom, koji se pak razlikuje na samoj površini kože i u kožnim adneksima, od izuzetne je važnosti u zaštiti od vanjskih čimbenika, odnosno u funkcioniranju kožne barijere, koja je nužna za zdravu kožu (47). U razumijevanju patofiziologije akne, ali i drugih dermatoza, iznimno su važne novije spoznaje o mikrobiomu kože – kompleksne zajednice bakterija, gljiva, virusa i ostalih mikroorganizama, koji su sveprisutni na koži i sve je jasnija njihova jedinstvena i kompleksna uloga.

5.1. Bakterije u sastavu mikrobioma kože

Koža služi kao barijera prema vanjskom svijetu, a različitim lizoenzimima, proteazama i antimikrobnim peptidima (AMP) bori se protiv obilnog razmnožavanja mikroorganizama. Unatoč tome, zbog povoljnog pH, vlažnosti, lučenja sebuma i temperature, koža predstavlja idealan medij za rast i razvoj brojnih bakterijskih vrsta. Mikrobiom kože naseljava sveukupni epidermis kao i pilosebacealne jedinice kože. Do danas je otkriveno preko 1000 bakterijskih vrsta koje možemo razvrstati u 19 različitih taksonomskih jedinica – koljena, a ovoj brojnoj zajednici mikroorganizama pripadaju i različiti virusi i gljive (48). Novo svjetlo na razumijevanje raznolikosti kožnoga mikrobioma uslijedilo je nakon otkrića puno veće raznolikosti bakterijskih vrsta na koži nego što se ranije mislilo. Naime, novije tehnike DNK sekvencioniranja pokazale su prisutnost 205 različitih bakterijskih rodova na koži, što nije bilo moguće identificirati tradicionalno korištenim kultivacijskim tehnikama (48). No, četiri taksonomska koljena bakterijskih vrsta najučestalija su i najdominantnija - *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* i *Proteobacteria*. Među njima, tri najčešće proučavana roda su *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) i *Staphylococcus* (49). Prisutnost pojedinih bakterija nije jednaka na svim dijelovima kože. Mjesta s pojačanom aktivnošću žlijezda lojnica poput leđa, lica i retroaurikularnog

područja, kolonizirana su lipofilnim vrstama *Cutibacterium*, što je sukladno s činjenicom da lojne žlijezde luče lipidni sekret – sebum (loj), bogat trigliceridima, koje lipofilne bakterije roda *Cutibacterium* hidroliziraju čime nastaju slobodne masne kiseline (50). Vlažna mjesta, poput aksilarnog područja, pokazuju veću prisutnost bakterija rodova *Staphylococcus* i *Corynebacterium*. Na tim mjestima, bakterije, djelujući na sekrete ekrinih, apokrinih i lojnih žlijezdi, proizvode produkte poput tioalkohola i različitih organskih masnih kiselina, koji su zaslužni za neugodan miris povezan s aksilarnim područjem (51). Suha područja kože, poput koljena i laktova, obilježava veća raznovrsnost, ali manji broj bakterijskih jedinki u usporedbi s vlažnim ili masnim područjima kože. Ta područja bogata su bakterijama koje pripadaju koljenima *Proteobacteria* i *Bacteroides* (48).

Zanimljiva je i činjenica da su bakterije na koži prisutne u svojim različitim fiziološkim stanjima, odnosno kao žive, mrtve i u fazi mirovanja. Žive bakterije su one koje imaju sposobnosti diobe i kultivacije na podlogama, upravo su žive bakterije bitne u patofiziologiji nekih dermatoloških bolesti. Žive bakterije na našoj koži mogu nam biti od koristi štiteći nas od drugih, patogenih bakterija poput *S. aureus*-a. Žive bakterije također su od velikog značaja za imunološki sustav: sudjeluju u kontroli lokalnog upalnog odgovora, u adaptaciji stečenog imunog odgovora i sazrijevanju funkcije T limfocita (52). Bakterije proizvode antimikrobne peptide, ali i potiču keratinocite na proizvodnju vlastitih antimikrobnih peptida (53).

Bakterije u mirovanju su žive bakterije koje se više ne repliciraju, a u samo stanje mirovanja bakterije ulaze zbog nepovoljnih uvjeta okoline poput nedostatka nutrijenata, previsokih ili preniskih temperatura, promjena u tlaku ili pH. Mirujuće bakterije imaju značajno sniženu brzinu metabolizma, sve do točke gotovog prestanka svih metaboličkih procesa (54). Pri tome se gotovo ili u potpuno prestane sintetizirati stanični zid, a isto se odnosi i na translaciju, što je bakteriji korisno za antimikrobnu rezistenciju, budući da su sinteza bakterijskog staničnog zida ili translacija ciljni procesi mnogih antibiotika (55). Stanje mirovanja je reverzibilno te će prilikom povoljnih vanjskih uvjeta bakterija ponovno prijeći u višu metaboličku aktivnost, odnosno u stanje koje nazivamo „živim“ (54). Patogeni potencijal mrtvih bakterija u dermatološkim bolestima još nije studiozno

proučen, no pokazalo se da toplinom ubijene *C. acnes* (*P. acnes*) u koži potiču upalni odgovor (56). No, programirana stanična smrt važna je u stvaranju biofilma, važnog čimbenika u mikrobiomu kože.

Mikrobiom kože podložan je stalnim promjenama tijekom života, na što mogu utjecati različiti endogeni čimbenici, poput naslijeđa i hormona, te egzogeni čimbenici poput kozmetičkih preparata, sapuna i detergenata, fizikalne ekfolijacije, lijekova i prehrane (57).

5.2. Kolonizacija kože bakterijama

Kolonizacija kože bakterijama počinje već pri

samom porodu. Na individualne razlike u sastavu mikrobiote crijeva i kože vjerojatno utječe način porođaja – vaginalni porod ili porod carskim rezom, porod u bolničkom okruženju ili porod kod kuće, kao i korištenje antibiotika u trenutku poroda novorođenčeta (58). Sukladno tome, mikrobiota kože djeteta razlikovat će se ako je dijete rođeno vaginalnim putem ili carskim rezom. Prilikom vaginalnog poroda koža djeteta dolazi u kontakt s mikrobiotom majčine vagine, pa će vrste rodova *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Atopobium* i *Snethia* biti prve bakterije na koži djeteta. Ako se porod odvio carskim rezom, različite vrste stafilokoka, ne nužno s majčine kože, prve će se naći na koži novorođenčeta. Zanimljivo je i to da će u najranijoj životnoj dobi mikrobiota biti jednaka na svim dijelovima kože i probavnog sustava (59). Još jedan čimbenik koji može utjecati na kožni mikrobiom prisutnost je *vernix caseosa* – siraste bijele tvari koja prekriva kožu novorođenčeta, a počinje se stvarati u trećem tromjesečju trudnoće. Sastoji se od vode (81%), proteina (10%) i lipida (9%). Također, u bogatom lipidnom okružju verniksa nalaze se korneociti. *Vernix caseosa* možemo smatrati mobilnim rožnatim slojem, budući da u njemu stanice nisu povezane dezmosomima niti njegovi lipidi posjeduju lamelarnu strukturu (60). Temeljem svoje složene građe, *vernix caseosa* ima brojne biološki važne funkcije. Služi kao svojevrsno „mazivo“ prilikom porođaja, pomaže u termoregulaciji novorođenog djeteta te djeluje kao mehanička barijera. Također, sadrži brojne proteine koji imaju antimikrobni učinak i tako štite kožu novorođenčeta od rane kolonizacije patogenim bakterijama. Sudjeluje i u normalizaciji pH vrijednosti kože, čime se sprječava

daljnja kolonizacija patogenim bakterijama. Sadrži različite antioksidanse te pomaže u cijeljenju rana (61).

5.3. Čimbenici koji utječu na mikrobiom kože

Nakon rane kolonizacije i stabiliziranja kemijskih svojstava kože, vrste rodova *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, različite vrste streptokoka i proteobakterija dominiraju na koži prepubertetske djece. Tijekom puberteta, pod utjecajem androgenih hormona, povećava se veličina i lučenje žlijezda lojnica, odnosno količina izlučenog loja. Ova promjena najočitija je na dijelovima kože koji su najbogatiji žlijezdama lojnicama – lice, ramena i gornji dio trupa. Na tim istim dijelovima događaju se i najveće promjene u broju i vrsti kolonizirajućih bakterija. Raznolikost bakterijskih vrsta pada, a počinju dominirati lipofilne bakterije – porodica *Corynebacteriaceae* i *Propionibacteriaceae* (62). *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) najvažnija je lipofilna bakterija kože. To je gram-pozitivna, fakultativno anaerobna bakterija koja luči različite enzime, uključujući i lipaze. Djelovanjem lipaza na sebum nastaju kratkolančane masne kiseline, a najvažnija od njih je propionska kiselina, koja pokazuje antimikrobna svojstva i utječe na rast ostalih mikroorganizama (63).

Spol je jedan od čimbenika koji djeluje na raznolikost mikrobioma kože. U muškaraca je niži pH kože, koža je deblja i sadrži više žlijezda lojnica koje luče više sebuma. Češća uporaba kozmetike u žena također je bitan čimbenik koji djeluje na kolonizaciju kože (64). Životne navike i okoliš pojedinca također djeluju na mikrobiom kože. Zapadnjački način života smanjio je broj i raznolikost bakterijskih vrsta na koži, ali i u neposrednom okolišu. U populacijama koje ne žive zapadnjačkim načinom života, poput nomadskih naroda, Eskima i paragvajskih Indijanaca, mikrobiom kože pokazuje veću raznolikost vrsta, za razliku od kože stanovnika urbanih područja, na kojoj dominira *C. acnes* (65). Epidemiološke studije krajem 20. stoljeća, pokazale su kako su promjene koje su uslijedile s industrijskom evolucijom, uključujući veću osobnu higijenu i češće čišćenje kućanstva, dovele do porasta incidencije atopijskih bolesti. Godine 1989., David P. Strachan iznio je „teoriju higijene“, sukladno kojoj su broj i vrsta bakterija s kojima dolazimo u kontakt prilikom rasta i razvoja od iznimne važnosti za razvoj imunološkog sustava (66). Smanjenje raznolikosti vrsta ljudskog mikrobioma zbog suvremenih

promjena u životnome stilu utjecalo je i na veću pojavnost upalnih bolesti, ne samo alergijskih i atopijskih, već se i druge bolesti i stanja, poput mentalnog zdravlja, povezuju s promjenama mikrobioma. Nedvojbeno je da promjene u našoj okolini, negativno djelujući na mikroorganizme, mogu dovesti do poremećaja mikrobioma – disbioze, koja s ostalim patofiziološkim čimbenicima može dovesti do različitih kožnih bolesti, npr. seboreični dermatitis, atopijski dermatitis i akne (67, 68).

5.4. Veza između mikrobioma kože i imunosnog sustava

U koži se sintetiziraju i metaboliziraju steroidni hormoni, peptidni neurohormoni i neurotransmiteri od kojih su neki izlučeni putem znoja ili sebuma i na površini kože djeluju na mikrobiom mijenjajući adheziju, rast i virulentnost bakterija. Pavlovic i suradnici (69) su utvrdili povezanost između tvari P, koja se sintetizira u stanjima povišene razine stresa, i promjena u mikrobiomu kože. Povišena razina tvari P povezana je s pojavom akne, poremećajem kožne barijere i ekcemom (70). Mikrobiom kože bi, poput mikrobioma probavnog sustava mogao imati sustavna djelovanja. Naime, poremećaji kože, poput poremećaja kožne barijere i suhoće kože, preko inflamatornih citokina, poput IL-1 β , stimuliraju sintezu kortizola u koži (71). Nadalje, mikrobiom kože utječe i na funkciju prirođenog i stečenog upalnog odgovora kože, djelujući na inhibiciju rasta patogenih vrsta, imuni razvoj i homeostazu i diferencijaciju T stanica, tako je u sterilnim miševima odsutnost komenzalnog mikrobioma utjecala na imuni odgovor zbog smanjenja sinteze citokina (52). Također, u drugom istraživanju (72), *in vivo* fluorescencija pokazala je konstitucijsku ekspresiju čimbenika nekroze tumora (TNF) u zdravih odraslih miševa, dok je ova fiziološka ekspresija TNF-a izostala u miševa s poremećenim mikrobiomom. Poznato je kako izloženost sredini bogatoj saprofitnim bakterijama, poput vrsta roda *Acinetobacter*, može pozitivno djelovati na imunosti sustav čovjeka, smanjujući rizik alergijskog odgovora, što je i podudarno sa Strachanovom „teorijom higijene“. U istraživanju na životinjskom modelu (73), u kojemu je bakterija *Acinetobacter lwoffii* intranazalno aplicirana skotnim životinjama, potomci životinjskih modela imali su smanjenu ekspresiju astmatskog fenotipa. U zdrave školske djece količina bakterija roda *Acinetobacter* bila je u pozitivnom odnosu sa ekspresijom IL-10 u mononuklearima periferne krvi (74). Osobe s atopijskim bolestima na koži imaju manje

gamaproteobakterija, u koje spada i *Acinetobacter*, za razliku od zdravih kontrola. Količina bakterija roda *Acinetobacter* u istraživanju iz 2017. godine (75) povezana je s pojavnošću alergijske astme, rinitisa i ekzema. Naime, u populaciji ruralne Karelije u Rusiji, koja živi tradicionalnim načinom života izolirano od zapadne civilizacije, zabilježena je deset puta manja stopa ekcema naspram populacije u susjednoj Finskoj, koja živi zapadnjačkim načinom života, a pri tome su broj i raznolikost bakterija roda *Acinetobacter* bili puno viši u izoliranoj populaciji Karelije. Pri tome su djeca iz Karelije imala prosječno tri puta više bakterija ovog roda na koži i četiri puta više na nazalnom epitelu u usporedbi s djecom iz Finske. Istraživanja su također utvrdila kako bakterije i ostali mikroorganizmi, čak i inaktivirani topline, imaju utjecaja na prirođenu imunost, regulaciju genske ekspresije u mozgu, rast te na metabolizam (76, 77).

5.5. Kožna barijera i akne

Rožnati sloj kože – *stratum corneum* sastoji se od više redova gusto zbijenih stanica bez jezgre - korneocita. Redovi tih stanica međusobno su razdvojeni intercelularnim lamelarnim lipidima – raznovrsnim ceramidima, kolesterolom i slobodnim masnim kiselinama. Ranije se smatralo kako je rožnati sloj kože, *stratum corneum*, samo nakupina mrtvih stanica, bez nekakve posebne funkcije. Suvremene spoznaje ukazuju kako, upravo suprotno, rožnati sloj pokazuje izrazitu biološku aktivnost i važnost za cjelokupno zdravlje. Sudjeluje u homeostazi vode, prepoznavanju i obrani od mikroorganizama, štiti od UV zračenja, sprječava stvaranje štetnih kisikovih radikala te sudjeluje u imunološkom odgovoru na različite alergene (78). Kada rožnati sloj ne može kontrolirati transepidermalni gubitak vode (TEWL, engl. „transepidermal water loss“), enzimatski sustavi epidermisa postaju neučinkoviti što dovodi do pojave kseroze, eritema i deskvamacije (79). Poremećaj kožne barijere vrlo je važan čimbenik u patofiziologiji bolesti poput atopijskog dermatitisa, psorijaze i rozaceje. No, poremećaji u kožnoj barijeri događaju se i u akne (80). Kurokawa i suradnici (81) dokazali su pojačanu ekspresiju filagrina u folikularnim keratinocitima u oboljelih od akne. Filagrin je protein koji se veže za keratinska vlakna u epitelnim stanicama i time doprinosi strukturalnoj i funkcionalnoj cjelovitosti rožnatog sloja. Nadalje, istraživanje Jarrousse i suradnika, pokazalo je kako prisutnost *C. acnes* (*P. acnes*) povećava ekspresiju filagrina u kulturi keratinocita. Iako je

nejasno je li povećana ekspresija filagrina primaran ili sekundaran događaj u folikularnoj hiperkeratozi (82), nedvojbeno je kako poremećaj građe i funkcije keratinocita u akne dovodi do narušavanja kožne barijere. Yamamoto i suradnici (83) analizirali su nekoliko čimbenika kožne barijere u oboljelih od akne i zdravih kontrola. Uočena je povišena razina transepidermalnog gubitka vode, smanjena razina provodljivosti rožnatog sloja, te smanjena razina sfingolipida (koje čine ceramidi i slobodni sfingoizin), koja ukazuje na manjak lipida u intercelularnom prostoru. Autori su zaključili kako u oboljelih od akne postoje promjene u kožnoj barijeri, bez obzira koriste li lokalnu terapiju za akne ili ne.

Terapija za akne također djeluje na kožnu barijeru, ali i na mikrobiom kože, dovodeći do promjena u propusnosti i obrambenoj zadaći kože. Lokalna i sustavna terapija često korišteni kemijski „peeling“ i mikrodermoabrazija mogu dovesti do povećanog transepidermalnog gubitka vode i posljedično do suhoće kože. Primjena lokalnih retinoida u mnogih pacijenata mogu uzrokovati iritaciju kože, poglavito prva 2 – 4 tjedna liječenja. Dugotrajna iritacija uz deskvamaciju i smanjenje debljine *stratuma corneum*, dovodi do oštećenja zaštitne funkcije epidermisa (84). Benzoil peroksid može uzrokovati iritaciju kože, što ovisi o koncentraciji samoga peroksida u formulaciji, kao i o prisutnosti drugih pomoćnih tvari i vehikula. Weber i suradnici (85) su dokazali 1,8 puta veći transepidermalni gubitak vode pri korištenju preparata 10% benzoil peroksida. Iako su lokalni preparati temelj u liječenju akne, njihovo djelovanje na rožnati sloj kože i utjecaj na kožnu barijeru često dovodi do nuspojava, što često obeshrabri pacijente. Adjuvantna uporaba blagih sredstava za čišćenje i hidratantnih krema smanjuje učestalost nuspojava topikalne terapije. Formulacije takvih sredstava trebaju biti nekomedogene, neiritirajuće, hipoalergene i prikladne kiseloj pH vrijednosti kože. Visoke vrijednosti pH dodatno narušavaju funkciju kožne barijere te mogu pogodovati razmnožavanju bakterija na koži i pridonijeti egzacerbaciji akne (86). Nadalje, agresivni detergentski prisutni u pojedinim preparatima za pranje kože lica, uklanjaju lipidnu barijeru kože i smanjuju koncentraciju prirodno prisutnih AMP na koži, što dovodi do prekomjernog razmnožavanja *S. epidermidis* (87). Stoga je nužno paziti na kemijska svojstva korištenih preparata zbog njihovih potencijalno negativnih učinaka na kožnu barijeru.

5.6. Mikrobiom kože i dermatološke bolesti

5.6.1. *Psoriasis vulgaris*

Poznato je kako je poremećaj mikrobioma važan patofiziološki čimbenik nekih kožnih bolesti; npr. psorijaze, od koje obolijeva 1% do 3% populacije. Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna dermatoza karakterizirana epidermalnom hiperkeratozom i hiperproliferacijom, dermalnom upalom i naposljetku angiogenezom, što dovodi do pojave eritematoskvamoznih plakova. Točan uzrok psorijaze nije poznat, no povezana je s naslijeđem i provocirajućim čimbenicima poput infekcija, stresa i različitih komorbiditeta (7). Patofiziološki, vjerojatno se radi o poremećenom imunom odgovoru kože na neki patogen (88). Istraživanja o mikrobiomu u oboljelih od psorijaze pokazala su kako postoje odstupanja u tipičnoj distribuciji bakterija na koži. Usporedba zdrave kožom oboljelih od psorijaze sa zdravom kožom osoba koje nemaju psorijazu, pokazala je kako sve taksonomske jedinice postoje i na koži oboljelih, no s različitim brojem jedinki (89, 90). Ustanovljeno je kako su bakterije rodova *Propionibacterium* i *Actinobacteria* na lezijama oboljelih od psorijaze bile prisutne u manjem broju nego na zdravoj koži, dok su bakterije koljena *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria*, porodica *Streptococcaeae*, *Rhodobacteraceae*, *Campylobacteraceae* i *Moraxellaceae* bile prisutne u većem broju na koži zahvaćenoj psorijazom (91, 92). Promjene u kožnoj flori mogle bi biti povezane sa snažnim poticajem keratinocita na lučenje antimikrobnih peptida (β -defenzina i katelicidina). U bolesnika sa psorijazom smanjuje se rizik od infekcija same kože, ukazujući na to da bi promjene u imunologiji kože mogle biti uzrokovane selekcijom bakterijskih vrsta (89, 92). Također, smanjenje broja komenzalne *C. acnes* u oboljelih od psorijaze moglo bi dovesti do imunološke preosjetljivosti. Naime, nedavno je pokazano kako *C. acnes* inducira supresiju limfocitima Th-2 aktiviranog alergijskog odgovora, koji je povezan s Th-1 limfocitima i njihovim lučenjem citokina (93, 94). Zanimljivo je i to kako nije nađena razlika u mikrobiomu kože u različitim tipovima kliničke slike psorijaze, sugerirajući da napredovanje bolesti nije povezano s razlikama u mikrobiomu, za razliku od razvijanja same kliničke slike psorijaze (89).

5.6.2. Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis još je jedna dermatoza u kojoj je poznat utjecaj mikrobioma kože u patofiziologiji bolesti. Atopijski dermatitis je kronična upalna praćena svrbežom, najčešće počinje u djetinjstvu te je često povezana s drugim atopijskim bolestima kao što je astma i alergijski rinokonjunktivitis (95). Patofiziologija same bolesti je složena i uključuje poremećaj kožne barijere, poremećaj prirodene imunosti i pretjeran Th2 odgovor na vanjske antigene (96). Neupitna je povezanost mikrobioma i atopijskog dermatitisa, što je dobro obrazloženo već spomenutom „teorijom higijene“, po kojoj su moderne higijenske navike dovele do manje izloženosti mikroorganizmima, primarno bakterijama, što je dovelo do promjena u imunološkom odgovoru već u djetinjstvu (97). Naime, mikrobiom kože najranijeg djetinjstva pozitivno djeluje na razvoj imunološkog odgovora, smanjujući sklonost pretjeranom alergijskom odgovoru. S druge strane, promjene u mikrobiomu i u samoj ravnoteži između imunološkog sustava i mikrobioma utječu na povećanu sklonost atopijskom dermatitisu u kasnijoj dobi i učestalim sekundarnim infekcijama kože (98, 99). Atopijski dermatitis praćen je povećanom podložnosti kolonizaciji patogenim *S. aureus*-om, što je povezano i s egzacerbacijama bolesti. Tradicionalno korištena lokalna protuupalna i antimikrobna terapija te UV terapija povezana je s povećanjem raznolikosti mikrobioma, primarno promjenama u populacije streptokoka, *Corinebacterium* i *Propionibacterium*. Također, dolazi i do smanjenja kolonizacije *S. aureus*, što pozitivno djeluje na kliničku sliku (98).

5.6.3. Rozaceja

Rozaceja je kronična centrofacijalna dermatoza praćena crvenilom, teleangiektazijama i osjetljivom kožom te eventualno papulama i pustulama (7). Ranije pretpostavke o povezanosti rozaceje s *Helicobacter pylori*, *S. epidermidis* i *Chlamydia pneumonia* odbačene su (100). *Demodex folliculorum* komenzalna je grinja nađena na gotovo svakom čovjeku, a poglavito naseljava sebacealna područja kože, budući da može koristiti sebum kao izvor hrane. U oboljelih od papulopustuloznog oblika rozaceje, ova grinja je prisutna u gotovo pet puta većem broju nego na koži zdravih pojedinaca. Uloga *Demodex folliculorum* u rozaceji mogla bi se temeljiti na aktivaciji upalnoga odgovora i kasnoj preosjetljivost (reakcija tipa IV). Hitinski oklop grinje, kao i njene izlučevine,

organizam prepoznaje kao strane i dolazi do imunološkog odgovora. Bitno je spomenuti da ova grinja služi kao vektor bakteriji *Bacillus oleronorum*, specifičnoj za rozaceju. Pretpostavka je da *Demodex folliculorum*, dilatirajući folikule, omogućuje ovoj bakteriji prodor u dublje dijelove pilosebacealne jedinice u kojima dolazi do upalne reakcije, praćene infiltracijom mononukleara i neutrofila (101, 100). Novija istraživanja usmjerena su na moguću povezanost prekomjernog naseljavanja tankoga crijeva bakterijama i kliničke slike rozaceje (102). U epidermisu oboljelih od rozaceje povećan je broj „toll-like“ receptora tipa 2 (TLR), čija aktivacija dovodi do produkcije antimikrobnih peptida katelicidina i serinske proteaze kalikreina (103). Još uvijek nije razjašnjeno je li povećana aktivnost TLR receptora uzrokovana promjenama mikrobioma ili povećana aktivnost tih receptora uzrokuje promjene u mikrobiomu.

6. NOVIJE SPOZNAJE O POREMEĆAJU RAVNOTEŽE MIKROBIOMA U AKNE

Novija genomska i metagenomska istraživanja dovela su do mijenjanja nomenklature *Propionibacterium acnes* u *Cutibacterium acnes*, naglašavajući time sklonost ka kolonizaciji kože ove bakterije. Također, ta ista istraživanja dovela su do preciznije podjele ove bakterije i mogućnosti sveobuhvatnijeg istraživanja patogeneze akne na staničnoj razini. U ovom poglavlju raspraviti će se nove spoznaje o poremećaju ravnoteže mikrobioma u patofiziologiji akne, s naglaskom na *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), kao važnog čimbenika u razvoju kliničke slike akne.

6.1. Nova taksonomija *Cutibacterium acnes* (ranije *Propionibacterium acnes*)

C. acnes komenzalna je, gram - pozitivna i fakultativno anaerobna bakterija, koja pripada koljenu *Actinobacterium*. Dominantno se nalazi u folikulima na koži i predstavlja manje od 2% ukupnog broja bakterijskih jedinki na koži (104). *C. acnes* prisutna je i u probavnom sustavu, plućima, ustima, konjunktivi, prostati i u mokraćnom sustavu (105). Metabolička obilježja ove bakterije omogućuju joj naseljavanje područja kože koja su bogata lipidima, poput pilosebacealne jedinice, gdje hidrolizira trigliceride prisutne u sebumu u kratkolančane masne kiseline (poput propionske kiseline), čije nakupljanje pridonosi održavanju kiselog pH kože, koji je nužan za održavanje kožne barijere i stabilnosti mikrobioma kože (105, 106). Iako su brojna istraživanja utvrdila povezanost *C. acnes* i pojave akne, točan patofiziološki mehanizam djelovanja još uvijek nije potpuno poznat, dok je protektivna uloga ove komenzalne bakterije i njena važnost u mikrobiomu neupitna (105). Novo svjetlo na filogenetsko stablo bakterijske porodice *Propionibacteriaceae* bacila su suvremena tehnološka istraživanja bakterijskog genoma, točnije analize koje su obuhvatile sekvencioniranje 16S rRNA, sadržaj gvanina i citozina u DNA, veličinu genoma i sadržaj gena. U bakterijama koje naseljavaju kožu otkriveni su geni koji su odgovorni za sintezu triacilglicerol-lipaze i lizofosfolipaze koji specifično hidroliziraju lipide prisutne u ljudskom sebumu, dok su geni za druge lipaze procesom evolucije i adaptacije bakterija roda *Cutibacterium* na ljudsku kožu, nestale iz genoma. Istraživanja genoma dovela su do imenovanja novog koljena bakterija – *Cutibacterium* spp.; sukladno tome, došlo je i do taksonomske reklasifikacije *Propionibacterium acnes* u *Cutibacterium acnes*, naglašavajući njenu prilagodbu komenzalnom životu na koži, ali i genetske razlike kojima

se razlikuje od drugih bakterija iz roda *Propionibacterium*, poput onih prisutnih u mliječnim proizvodima ili goveđem probavnom sustavu (3). Prva genomska istraživanja sekvencioniranjem gena *recA* ili *tyl* (koji su smatrani genima za hemolizin), rezultirala su podjelom *C. acnes* u filotipove IA, IB, II i III (107). Kasnija detaljnija istraživanja detaljnije su podijelila filotip I na I-1a, I-1b i I-2 podskupine, odnosno na IA₁, IA₂, IB i IC podskupinu, s dodatnim podjelama u podskupinama (108, 109). McDowell i suradnici (110) opisali su metodu sekvencioniranja četiri genska lokusa, čime su podijelili *C. acnes* u šest skupina. Još jednu alternativnu podjelu ponudili su Fitz-Gibbonns i suradnici (111), razvrstavši *C. acnes* u deset skupina koristeći ribotipizaciju 16S rRNA. Spomenuta istraživanja genoma, zajedno s morfološkim i biokemijskim analizama, dovela su do bolje usporedbe različitih sojeva *C. acnes* i nedavnog prijedloga za reklasifikacijom određenih podskupina, i to: filotip I u *C. acnes subsp. acnes*, filotip II u *C. acnes subsp. defendens* i filotip III u *C. acnes subsp. elongatum*. Moderne tehnike analize genetskog materijala bakterije dovele su do otkrića kompleksnosti i raznolikosti ove vrste, omogućivši tako i bolje shvaćanje uloge *C. acnes* u patogenezi akne.

6.2. Uloga različitih filotipova *C. acnes* u akne

Spomenute moderne tehnike analize genetskog materijala bakterije, kao i novi načini uzimanja uzoraka s kože za bakteriološku analizu, dovele su do spoznaje da je *C. acnes* najbrojnija bakterija mikrobioma pilosebacealne jedinice u zahvaćenoj koži bolesnika s akne, ali i u pilosebacealnoj jedinici zdrave kože. *C. acnes* prevladavala je u pilosebacealnim jedinicama u oba slučaja, s udjelom od 87%-89% u ukupnom broju bakterija, čak i u nešto većem udjelu od 89%-95% u zdravih pojedinaca (111). No, uspoređujući kvalitativne osobine *C. acnes*, uočeno je kako su neki sojevi brojniji u oboljelih od akne, što je dovelo do pretpostavke kako su neki sojevi uistinu komenzalni i da pridonose zdravlju kože i ravnoteži mikrobioma, dok se drugi sojevi mogu ponašati kao oportunistički patogeni. U istraživanju kojeg su 2010. godine proveli Lomholt i Kilian (108) među zdravim pojedincima te među oboljelima od akne ili drugih infektivnih kožnih bolesti uočeno je kako su sojevi iz podskupine IA povezani s kliničkom slikom umjereno teške do teške akne, dok su sojevi podskupine IB, II i III povezani sa zdravom kožom i oportunističkim kožnim infekcijama. Ovi rezultati potvrđeni su metodom sekvencioniranja

osam genskih lokusa, koja je pokazala kako je podskupina IA1 predominantno povezana s akne, što nije slučaj s podskupinama IA2, IB i II (8, 9). Nadalje, Kwon i suradnici (112) su, koristeći PCR metodu, otkrili kako je distribucija sojeva *C. acnes* slična na zdravoj i komedonima zahvaćenoj koži, dok su papule i pustule u oboljelih od akne obilježene povećanim brojem IA podskupine i smanjenjem brojnosti podskupina IB i II. To je dovelo do zaključka da podskupina IA proliferira u upalom zahvaćenom mikrookolišu, dovodeći do promjena u mikrobiomu kože oboljelih od akne. U već spomenutoj kohortnoj studiji iz 2013. godine (111), metagenomskom analizom potvrđena je razlika u prevalenciji određenih sojeva u oboljelih od akne i zdravih kontrola. Podskupinu IA1 povezali su s kliničkom slikom akne, zbog veće prisutnosti iste u oboljelih. Podskupina II bila je brojnija u zdravih kontrola, dok su ostale podskupine, odnosno sojevi, bili prisutni u sličnom broju u obje skupine. Japanska studija iz 2017. godine (113), koristeći SLST metodu (engl. *single locus sequence typing*), također je dokazala kako je filotip IA1 dominantna podskupina *C. acnes* u svim stupnjevima kliničke slike akne. Filotip IA2, rezistentan na klindamicin, za kojega se i pretpostavljalo da negativno djeluje na kliničku sliku akne, u ovoj studiji se pokazao češćim filotipom u oboljelih od srednje teške do teške akne. Ove različite studije su pokazale su kako težina kliničke slike akne nije isključivo povezana s određenim sojem *C. acnes*, već na to mogu utjecati i čimbenici domaćina i okoline, rezultirajući različitim upalnim odgovorom u pojedinaca. Unatoč razlikama u uzorkovanju, mjestu uzorkovanja i načinu identifikacije određenog soja *C. acnes*, svi rezultati sugeriraju da filotip IA dominantno kolonizira kožu oboljelih od akne, što nije slučaj s filotipima IB, II i III.

6.3. Čimbenici virulentnosti *C. acnes*

Određeni elementi bakterijskog genoma *C. acnes* također bi mogli biti povezani s akne. Naime, na uzorku od 82 soja *C. acnes* otkriveni su genomske elementi specifični za određenu podskupinu *C. acnes*. Ti specifični genomske elementi, odnosno lokusi, mogli bi objasniti fenotipske i funkcionalne razlike između filotipskih skupina ove bakterije, koje naposljetku determiniraju patogenost. Podskupina IA1 pokazala je prisutnost tri specifična lokusa, koji kodiraju gene virulentnosti i tako pridonose razvoju akne. Nadalje, genom podskupine II, povezane sa zdravom kožom, pokazivao je prisutnost CRISPR/cas

lokusa, odnosno palindromskih ponavljanja, odgovornog za eliminaciju strane DNA u bakterijskom genomu, i na taj se način moguće sprječava virulentnost bakterije. Taj isti lokus je u skupini I izgubljen delecijom, što bi moglo biti povezano s virulencijom ove podskupine *C. acnes* i s pojavom akne (114). Nadalje, delecije u regulatornim dijelovima gena za lipazu filotipa II mogle bi biti uzrok smanjene aktivnosti lipaze i sukladno tome smanjenoj virulentnosti bakterije (115). Biokemijske i proteomske analize te analize transkriptoma pokazale su kako filotipovi pokazuju različitu sklonost poticanja upalnog odgovora i različitu ekspresiju čimbenika virulentnosti, čime bi se mogla objasniti različita povezanost određenih podskupina bakterija s kliničkom slikom akne. Neki od čimbenika virulentnosti su lipaza, neuraminidaza, izomeraza višestruko nezasićenih masnih kiselina, „heat-shock” proteini, CAMP (Christie-Atkins-Munch-Peterson) faktori, hemolizini i adhezini (17). Neki od njih mogli bi biti ciljne molekule buduće terapije protiv akne.

CAMP faktori su membranski toksini koji djeluju na tkivo domaćina i stvaraju pore na staničnoj membrani a geni za njih nalaze se u genomu svih sojeva *C. acnes*. Svih pet vrsta CAMP faktora, koji su zapravo enzimi, mogu djelovati citotoksično na keratinocyte i makrofage u koži te tako dovesti do upalne reakcije (116). CAMP1 direktno se veže na receptor TLR2, potiče upalni odgovor i vjerojatno sudjeluje u patogenezi akne. Vezanje CAMP1 na TLR2 jače je izraženo kod filotipa IB i II, a slabije kod IA1 i IA2 filotipa, što je povezano s višom, odnosno nižom razinom proupalnog citokina IL8. Posljedično, ekspresija gena za CAMP1 izraženija je u filotipima IB i II, dok je ekspresija CAMP2 izraženija u IA podskupini bakterije (117). No, potrebno je istaknuti kako su proteomske analize pokazale kako su CAMP1 i adhezini najčešće zastupljeni proteini u svim sojevima *C. acnes*. Istraživanje CAMP gena kojeg su proveli Sorensen i suradnici (118) pokazalo je kako su „knock-out” mutanti bakterije za CAMP2 protein pokazivali smanjenu hemolitičku aktivnost u reakciji s eritrocitima ovce, ukazujući na to da je CAMP2 izraženiji u IA soju te je bitan čimbenik hemolitičkog djelovanja *C. acnes*.

Porfirini koje proizvodi *C. acnes* vjerojatno pridonose perifolikularnoj upalnoj reakciji u bolesnika s akne. Radi se o proteinima koji imaju mogućnost apsorpcije ultraljubičastog zračenja i vidljivog dijela spektra, pri čemu nastaju kisikovi radikali, koji oksidirajućim

djelovanjem mogu pridonijeti stvaranju citotoksičnih tvari poput skvalen-peroksida, proupalnog lipida. Nadalje, porfirini mogu stimulirati keratinocitnu eks presiju interleukina IL-8 i prostaglandina E2, koji su medijatori upale (119). Također, bakterije filotipa IA1 izolirane s kože oboljelih od akne proizvode veću količinu porfirina za razliku od filotipa II, koji se povezuje sa zdravom kožom, što je podudarno s prisutnošću supresorskog gena za biosintezu porfirina (*deoR*) u bakterija filotipa II, što nije slučaj u filotipu IA1 (120). Zanimljiva je povezanost produkcije porfirina i vitamina B12. Naime, Johnson i suradnici (120) pokazali kako sojevi *C. acnes* koje povezujemo s akne proizvode više porfirina u slučaju suplementacije vitaminom B12, što nije slučaj sa sojevima *C. acnes* koje ne povezujemo s akne. Druga studija utvrdila je da je biosinteza vitamina B12 u *C. acnes* smanjena u ispitanika koji imaju akne; također, intramuskularna primjena ovog vitamina suprimirala je biosintezu B12 u *C. acnes*, ali i potaknula povećanu sintezu porfirina, koji imaju proinflamatorno djelovanje (121).

Još jedan virulentni produkt *C. acnes*, za kojega je dokazana razlika između pojedinih sojeva, je hijaluronat-liaza. Ovaj enzim, uz druge enzime koji također mogu degradirati komponente dermalnog i epidermalog izvanstaničnog matriksa (proteini, hijaluronska kiselina i glikozaminoglikani) može sudjelovati u širenju upalne reakcije u akne. Istaživanje na hyl „knock-out“ *C. acnes* ukazalo je na dvije populacije bakterija. Jedna od njih, populacija HYL-IB/II, imala je visoku aktivnosti ovog enzima, rezultirajući potpunom razgradnjom hijaluronske kiseline, dok je druga populacija imala nisku aktivnost enzima hijalurona-liaze te je nepotpuno razgradila hijaluronsku kiselinu (122). Lipaza je još jedan enzim za kojeg je utvrđena razlika u aktivnosti između pojedinih sojeva *C. acnes*. Naime, sojevi filotipa I, koji su dominantni u osoba s težom kliničkom slikom akne, pokazuju jaču aktivnost lipaze i veću količinu produkata djelovanja ovog enzima – propionske i maslačne kiseline. Genom filotipa IA1, kojega povezujemo s pojavom akne, također sadrži jedinstveni plazmid s genima za tijesnu adheziju na stanice domaćina, što pridonosi virulentnosti (111). Svi prethodno spomenuti čimbenici virulencije mogli bi biti poveznica između jačine kliničke slike akne i određenih sojeva *C. acnes*, koji svojim djelovanjem neupitno djeluju na samu upalnu komponentu u akne.

6.4. Biofilm i upalna reakcija

Osim čimbenika virulentnosti, *C. acnes* ima i sposobnost stvaranja biofilma, koji po mnogim istraživanjima sudjeluje u patogenezi akne. Biofilm je prirodno stanje bakterija, a opisujemo ga kao skupinu bakterija uklopljenu u ekstracelularni matriks koji štiti same bakterije od nepovoljnih vanjskih uvjeta, ali i od imunog sustava domaćina. Burkhart i su 2007. godine (123) iznijeli hipotezu prema kojoj biofilm prodire u sebum i djeluje kao adhezivna tvar dovodeći do pretjerane kohezije između korneocita i time do stvaranja mikrokomedona, koji su uvjet za stvaranje akne. Također, koža bogata sebumom idealna je podloga za ubrzano razmnožavanje akneiformnih sojeva *C. acnes* i stvaranje biofilma, što može objasniti egzacerbaciju akne u pubertetu, tijekom pojačanog rada žlijezda lojnica pod utjecajem androgena. *In vitro* studija utvrdila je povećanu ekspresiju mRNA za CAMP1 faktor u samom biofilmu, a taj isti faktor preko TLR2 receptora potiče upalni odgovor (124). Istraživanje iz 2012. godine (125), uspoređivalo je prisutnost biofilma u oboljelih od akne i zdravih kontrola. Biopsije folikularnog sadržaja pokazale su kako je stvaranje *C. acnes* biofilma češće u akne (37%), za razliku od zdravih kontrola (13%). Također, učestalija je bila i veća kolonizacija sebacealnih folikula s *C. acnes*. Nadalje, utvrđeno je kako su u biofilmu prisutni filotipovi IA i II, kao i bakterijski produkti, poput CAMP1 faktora, koji pokazuju imunoreaktivna svojstva. Prisutnost različitih filotipova *C. acnes* u biofilmu ukazuje na to da su potrebna daljnja istraživanja, kako bi se uloga određenih filotipova ove bakterije u patogenezi akne mogla preciznije utvrditi. Stvaranje biofilma povezano je i s drugim kožnim bolestima, poput folikulitisa i *hidradenitis suppurativa*.

Komparativna proteomska analiza šest različitih filotipova *C. acnes* (IA1, IA2, IB1, IB2, II i III) otkrila je različitu gensku ekspresiju pojedinih filotipova i, posljedično, različitu ekspresiju proteina. Najveće razlike pronađene su u ekspresiji adhezijskih proteina i CAMP faktora, a svi navedeni proteini potencijalno sudjeluju u upalnoj reakciji. Povećana produkcija interferona gama (IFN- γ) i IL-17, proupalnih citokina, mogla bi biti povezana s određenim sojevima *C. acnes*, koji mogu potaknuti Th1 i Th17 upalni odgovor. No, zanimljivo je kako je smanjena razina IL-10 povezana i sa sojevima filotipa IA1, koje se

povezuje s akne, ali i neutralnim IB filotipom. IL-10 smanjuje upalnu reakciju supresijom IFN- γ i IL-17 (126).

6.5. Antimikrobna rezistencija

Lokalni i sustavni antibiotici dugo se koriste kao terapija akne. *C. acnes* osjetljiva je na velik broj često korištenih antibiotika, ali je prirodno rezistentna na djelovanje tinidazola, metronidazola, ornidazola, aminoglikozida, mupirocina i sulfonamida. No, sve je češća rezistencija na uobičajeno korištene antibiotike. Zabilježena je visoka stopa rezistencije na klindamicin i eritromicin (21% do 70%) i niža stopa rezistencije na tetracikline (4% do 30%), što je sukladno s donedavno češćom uporabom makrolida, odnosno eritromicina u terapiji. Najčešći mehanizam mutacije su točkaste mutacije. U slučaju rezistencije na makrolide, mutacija se dogodi na 23S rRNA, dok se u rezistenciji na tetracikline mutacija događa na 16S rRNA (127). U razvijanju rezistencije sudjeluje i stečeni transpozon, noseći gene za rRNA metiltransferazu. Sojevi filotipa IA1 pokazuju češću rezistenciju na eritromicin i klindamicin, te u nešto manjoj mjeri i na tetracikline. U McDowelllovoj studiji, svi izolirani sojevi filotipa IC bili su rezistentni na eritromicin i tetracikline, najčešće zahvaljujući mutacijama gena na 23S i 16S rRNA (109). U jednoj studiji (128), podskupina filotipa IA1 pokazivala je rezistentnost na fluorokinolone, dok je u jednom prikazu slučaja (129) opisana varijabilna rezistencija na klindamicin. Iznenadjujuće, podskupina IA1, povezana s akne, bila je osjetljiva na klindamicin, a podskupina IB pokazivala je visoku rezistentnost. Stvaranje biofilma također pridonosi rezistenciji na antibiotike i otpornosti na fagocitozu. Antimikrobna rezistencija na antibiotike intrinzično je svojstvo biofilma, iako bakterije koje oblikuju biofilm mogu biti osjetljive na antibiotike u „normalnom” stanju. No, još uvijek je povezanost određenih skupina *C. acnes* i antimikrobne rezistencije nedovoljno istražena, čini se da bi ta povezanost mogla biti kompleksnija nego što se mislilo.

6.6. Uloga ostalih bakterija u patogenezi akne

Numata i suradnici (130) istraživali su kvalitativni sastav folikularnog sadržaja upalnih oblika akne i otkrili prisutnost ne samo *C. acnes*, već i bakterije roda *Staphylococcus* i gljiva *Malassezia* spp., no i dalje nije jasno kako ova dva roda mikroorganizama utječu na patogenezu akne. Akaza i suradnici (131) 2015. godine kvalitativno su ispitali

folikularni sadržaj u oboljelih od akne i došli do zanimljivih rezultata. Naime, broj *Malassezia* spp., poglavito *M. restricta*, na površini kože bio je u pozitivnoj korelaciji s brojem upalnih lezija i s količinom ove vrste gljive u folikularnom sadržaju. *Malassezia* spp. pokazuje jaku aktivnost lipaze, gotovo sto puta jaču od aktivnosti lipaze *C. acnes* (132), a od ranije se pretpostavlja da bi ova gljiva ova gljiva mogla imati ulogu u patogenezi akne s obzirom na to da naseljava seborejična područja kože. Utvrđeno je kako bi *S. aureus*, zbog djelovanja na TLR2 receptore i zbog lokalnog imunosupresivnog djelovanja, mogao djelovati i na patogenezu akne, no potrebna su daljnja istraživanja (133). U jednoj studiji (134) je utvrđeno da *S. epidermidis* može pokazivati antimikrobna svojstva prema *C. acnes*, kao i prema *S. aureus*, sekrecijom lantibiotika (135). *S. epidermidis* također može fermentirati glicerol iz triglicerida u sebumu u jantarnu kiselinu koja inhibira rast *C. acnes*, kao i ovom bakterijom potaknutu upalnu reakciju (136). Unatoč tome, malo je poznato o djelovanju *S. epidermidis* na folikularni sadržaj, patogenezu akne i na disbiozu mikrobioma kože.

7. ZAKLJUČAK

Akne je kompleksna dermatoza pilosebacealne jedinice, u čijoj patogenezi značajnu ulogu ima *C. acnes*. Novijim metodama uzorkovanja površine kože, analize folikularnog sadržaja i klasifikacije same bakterije započelo je razdoblje boljeg shvaćanja djelovanja *C. acnes* na patogenezu akne, kao i interakcije ove bakterije s ostalim članovima kožnog mikrobioma. Genomska istraživanja, poput sekvencioniranja određenih gena, dovela su do detaljne podjele *C. acnes* u određene skupine te do povezivanja određenih skupina i podskupina s patogeneзом akne. Filotip IA povezuje se s akne, dok se filotipovi IB, II i III povezuju sa zdravom kožom. Analize čimbenika virulentnosti ove bakterije također su ukazale na razlike između pojedinih filotipova, odnosno sojeva, i ponovno ukazale kako je filotip IA vjerojatno najvažniji filotip *C. acnes* u patogenezi ove bolesti. *C. acnes* ima sposobnost stvaranja biofilma, koji pridonosi rezistenciji na antibiotike, ali i patogenezi akne. Naime, utvrđena je veća proizvodnja nekih faktora virulencije, poput CAMP1 faktora unutar biofilma, kao i češće stvaranje biofilma u oboljelih od akne. Uloga ostalih vrsta, poput *Malassezia* spp. i *Staphylococcus* u patogenezi akne još uvijek nije dovoljno razjašnjena i potrebna su daljnja istraživanja.

Mikrobiom kože od izuzetne je važnosti za kožnu barijeru i zdravlje kože te je sve jasnija složena uloga komenzalnih vrsta na razvoj imunološkog sustava. Čini se da bi djelovanje mikrobioma kože moglo biti kompleksno, poput djelovanja mikrobioma probavnog sustava, djelujući na kompletni organizam. Neupitno je da promjene mikrobioma nastaju utjecajem suvremenog načina života, te da disbioza utječe na patogenezu čestih dermatoloških bolesti, poput akne, atopijskog dermatitisa, rozaceje i psorijaze. Ipak, složene interakcije i zadaće mikrobioma kože još uvijek su nedovoljno istražene, te su potrebna daljnja istraživanja za bolje razumijevanje značenja mikrobioma u fiziologiji kože te u pojedinim dermatozama.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na materijalima, uputama i svom znanju kojega je podijelila sa mnom.

Želim se zahvaliti svojim roditeljima Nevenki i Jakovu, bratu Luki, sestri Katarini i baki Luci, koji su mi pružili veliku podršku tijekom studija. Zahvaljujem se prijateljima iz Osijeka i Zagreba koji uvijek vjeruju u mene.

Zahvaljujem također i prijateljima na fakultetu bez kojih ovaj studij ne bi bio isti.

9. LITERATURA

1. Grice EA, Kong HH, Conlan S, i sur. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190–1192.
2. Szabo K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, Biro T, Kemeny L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol* 2017;176:344–351.
3. Scholz CF, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium*, *Cutibacterium* and *Pseudopropionibacterium*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016;66:4422–4432.
4. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013;168:474–485.
5. Dreno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: Adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1096-1106.
6. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, i sur. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527-1534.
7. Basta – Juzbašić, A. Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta -Juzbašić A, i sur. *Dermatovenerologija*, Zagreb, Medicinska naklada; 2014. Str. 463-474.
8. Aghasi M, Golzarand M, Shab-Bidar S, Aminianfar A, Omidian M, Taheri F Dairy intake and acne development: a meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr* 2019;38(3):1067-1075.
9. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol* 2016;174:1299–1307.

10. Schneider MR, Paus R. Sebocytes, Multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:181–185.
11. Bohrer LR, Liu P, Zhong J, Pan Y, Angstman J, Brand LJ, i sur. FOXO1 binds to the TAU5 motif and inhibits constitutively active androgen receptor splice variants. *Prostate* 2013;73:1017–1027.
12. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160:345–352.
13. Torocsik D, Kovacs D, Camera E, Lovász M, Cseri K, Nagy GG, i sur. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* 2014;171:1326–1335.
14. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Investig Dermatol* 1996; 106:176–182.
15. Eller MS, Yaar M, Ostrom K, Harkness DD, Gilchrist BA. A role for interleukin-1 in epidermal differentiation: regulation by expression of functional versus decoy receptors. *J Cell Sci* 1995;108(8):2741–2746.
16. Knaggs HE, Layton AM, Morris C, Wood EJ, Holland DB, Cunliffe WJ. Investigation of the expression of the extracellular matrix glycoproteins tenascin and fibronectin during acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;130:576–582.
17. Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris: the critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol* 2017;35:118–129.
18. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, i sur. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007;299(9):441–447.
19. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol* 2017;29:20–25.

20. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, i sur. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Investig Dermatol* 2005;125:673–684.
21. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):2–7.
22. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, i sur. IL-1 β drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2014;134(3):677–685.
23. Choi, C. W., Choi, J. W., Park, K. C. Youn, S. W. Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:301–306.
24. Melnik BC, Schmitz G, Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18:833–841.
25. Melnik B. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* 2018;36:29–34.
26. Lu PH, Hsu CH. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):2046-2050.
27. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100–104.
28. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, i sur. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology* 2015;230:34–39.
29. Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolicandrogenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:110–117.

30. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between firstdegree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297–300.
31. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003;206:24–28.
32. Lucky AW, Dessinioti C, Katsambas D. Adult acne, Zouboulis CC, Katsambas AD, Albert M. Kligman AM, Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea, Springer, 2014243–2014249.
33. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, i sur. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):1–37.
34. Fulton J, Farzad-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol* 1974;1:191–200.
35. Shalita R, Rafal E, Anderson D, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003;72:167–172.
36. Del Rosso J, Baldwin H, Keri J. Current approach to acne management: a community-based analysis. *Cutis* 2009;83(suppl 6):5–21.
37. Mills O, Thornsberry C, Cardin C, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82:260–265.
38. Kircik L. Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16 week, baselinecontrolled study. *J Drugs Dermatol* 2011;10: 586–590.
39. Kircik L. Doxycycline and minocycline for the management of acne: a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications. *J Drugs Dermatol* 2010;9(11):1407–1411.

40. Arowojolu O, Gallo M, Lopez L, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD004425.
41. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *DermatoEndocrinol* 2009;1(3):162–169.
42. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 2010;341:c5812.
43. Marqueling A, Zane L. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:92–102.
44. Bozdog K, Gulseren S, Guven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2009;20:293–296.
45. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:227–233.
46. Schlaeppi K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol. Plant Microbe Interact.* 2015;28:212–217.
47. Grice EA, Segre JA, The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011;9:244-253.
48. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190–1192
49. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CS, Davis J, Young AC. NISC Comparative Sequencing Program. *Science* 2009;324,1190.
50. Marples RR, Downing DT, Kligman AM. Control of free fatty acids in human surface lipids by *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 1971;56(2):127–131.
51. James AG, Austin CJ, Cox DS, Taylor D, Calvert R. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;83(3):527–540.
52. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, i sur. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337:1115-1119.

53. Reddy B Y, Jow T, Hantash B M. Bioactive oligopeptides in dermatology: Part II. *Exp Dermatol* 2012;21:569–575.
54. Dworkin J, Shah I M. Exit from dormancy in microbial organisms *Nat Rev Microbiol* 2010;8:890–896.
55. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:48–56.
56. Lyte P, Sur R, Nigam A, i sur. Photodynamic Therapy for Acne Vulgaris and Sebaceous Gland Hyperplasia *Exp Dermatol* 2009;18:1070–1072.
57. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, i sur. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1129–1135.
58. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, i sur. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511–521.
59. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, i sur. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971–11975.
60. Rissmann R, Groenink HW, Weerheim AM, Hoath SB, Ponc M, Bouwstra JA. New insights into ultrastructure, lipid composition and organization of vernix caseosa. *J Invest Dermatol* 2006;126:1823–1833.
61. Drake DR, Brogden KA, Dawson DV, Wertz PW. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J Lipid Res* 2008;49:4–11.
62. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med* 2012;4:77.
63. Christensen GJ, Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes* 2014;5:201–215.

64. Man MQ, Xin SJ, Song SP, Cho SY, Zhang XJ, Tu CX, i sur. Variation of skin surface pH, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large Chinese population. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:190–199.
65. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, i sur. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015;1:pii:e1500183.
66. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–1260.
67. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:1974–1980.
68. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clin Dermatol* 2004;22:375–379.
69. Pavlovic S, Daniltchenko M, Tobin DJ, Hagen E, Hunt SP, Klapp BF, i sur. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol* 2008;128(2):434–446.
70. Zhan M, Zheng W, Jiang Q, Zhao Z, Wang Z, Wang J. i sur. Upregulated expression of substance P(SP) and NK1R in eczema and SP-induced mast cell accumulation. *Cell Biol Toxicol* 2017;33(4):389–405.
71. Takei K, Denda S, Kumamoto J, Denda M. Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol in an epidermal organotypic culture system. *Exp Dermatol*. 2013;22(10):662–664.
72. Yuzhakova DV, Shirmanova MV, Bocharov AA, Astrakhantseva IV, Vasilenko EA, Gorshkova EN, i sur. Microbiota induces expression of tumor necrosis factor in postnatal mouse skin. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(11):1303–1308.
73. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO, i sur. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med*. 2009;206(13):2869–2877.

74. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, i sur. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(21):8334-8339.
75. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T, i sur. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2017;47(5):665–674.
76. Jorjao AL, de Oliveira FE, Leao MV, Carvalho CA, Jorge AO, de Oliveira LD. Live and heat-killed lactobacillus rhamnosus ATCC 7469 may induce Modulatory cytokines profiles on macrophages RAW 264.7. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2015;2015:716-749.
77. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XM, i sur. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558(Pt 1):263–675.
78. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* 2012;30:257–262.
79. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4(9):22–42.
80. Boireau-Adamezyk E, Baillet-Guffroy A, Stamatias GN. Age-dependent changes in stratum corneum barrier function. *Skin Res Technol*. 2014;20(4):409–415.
81. Kurokawa I, Mayer-da-Silva A, Gollnick H, Orfanos CE. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrhoeic and acne skin. *J Invest Dermatol* 1988;91:566–571.
82. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007;299:441–447.
83. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1995;287(2):214–218.

84. Tagami H. Location-related differences in structure and function of the stratum corneum with special emphasis on facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2008;30:413–434.
85. Weber SU, Thiele JJ, Han N, Luu C, Valacchi G, Weber S, i sur. Topical tocotrienol supplementation inhibits lipid peroxidation but fails to mitigate increased transepidermal water loss after benzoyl peroxide treatment of human skin. *Free Radic Biol Med* 2003;34:170–176.
86. Solomon BA., Shalita AR. Effect of detergents on acne. *Clin Dermatol* 1996;14:95–99.
87. Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K, Skurnik M. Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63(4):287–298.
88. Feingold KR, Grunfeld C. Psoriasis: it's more than just the skin. *J Lipid Res* 2012;53:1427-1429.
89. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, i sur. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1:31.
90. Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, Strober B, Gao Z, Bihan M, i sur. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol* 2015;56:268-274.
91. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M, i sur. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy* 2016;14:2.
92. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* 2008;3:e2719.
93. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 2000;321:424.
94. Talib WH, Saleh S. *Propionibacterium acnes* augments antitumor, anti angiogenesis and immunomodulatory effects of melatonin on breast cancer implanted in mice. *PLoS One* 2015;10:e0124384.

95. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69:17-27.
96. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, i sur. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-446.
97. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
98. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, i sur. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-859.
99. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520.
100. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *JDDG* 2011;9:21-25.
101. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61:1504-1510.
102. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, i sur. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:759-764.
103. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:85-86.
104. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seite S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol* 2017;26:798–803.
105. Christensen GJ, Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes* 2014;5:201–215.
106. Szabo K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, Biro T, Kemeny L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol* 2017;176:344–351.

107. McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, i sur. *Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J Clin Microbiol* 2005;43:326–334.
108. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One* 2010; 5:e12277.
109. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, i sur. An expanded multilocus sequence typing scheme for *Propionibacterium acnes*: investigation of ‘pathogenic’, ‘commensal’ and antibiotic resistant strains. *PLoS One* 2012;7:414-480.
110. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS One* 2013;8:708-797.
111. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, i sur. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013;133:2152–2160.
112. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol* 2013;169:1152–1155.
113. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol* 2017;44:1248–1254.
114. Bruggemann H, Lomholt HB, Tettelin H, Kilian M. CRISPR/cas loci of type II *Propionibacterium acnes* confer immunity against acquisition of mobile elements present in type I *P. acnes*. *PLoS One* 2012;7:341-371.
115. Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, i sur. Pan-genome and comparative genome analyses of *Propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBio* 2013;4:3-13.

116. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, i sur. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:271–278.
117. Valanne S, McDowell A, Ramage G i sur. CAMP factor homologues in *Propionibacterium acnes*: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology* 2005;151:1369–1379.
118. Sorensen M, Mak TN, Hurwitz R, Ogilvie LA, Mollenkopf HJ, Meyer TF, i sur. Mutagenesis of *Propionibacterium acnes* and analysis of two CAMP factor knock-out mutants. *J Microbiol Methods* 2010;83:211–216.
119. Oyewole AO, Birch-Machin MA. Sebum, inflammasomes and the skin: current concepts and future perspective. *Exp Dermatol* 2015;24:651–654.
120. Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-level differences in porphyrin production and regulation in *Propionibacterium acnes* elucidate disease associations. *mSphere* 2016;11–12.
121. Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015;7(293):293ra103.
122. Nazipi S, Stodkilde-Jorgensen K, Scavenius C, Bruggemann H. The skin bacterium *Propionibacterium acnes* employs two variants of hyaluronate lyase with distinct properties. *Microorganisms* 2017;5:57-58.
123. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):722–4.
124. Jahns AC, Eilers H, Alexeyev OA: Transcriptomic analysis of *Propionibacterium acnes* biofilms in vitro. *Anaerobe* 2016;42:111–8.
125. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, i sur. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012;167(1):50–8.

126. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes. *J Invest Dermatol* 2016;136:2221–2228.
127. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol* 2017;35:163–167.
128. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol* 2017;44:1248–1254.
129. Sadhasivam S, Sinha M, Saini S, Kaur SP, Gupta T, Sengupta S, i sur. Heterogeneity and antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes* isolates and its therapeutic implications: blurring the lines between commensal and pathogenic phylotypes. *Dermatol Ther* 2016;29:451–454.
130. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology* 2014;228:86–92.
131. Akaza N, Akamatsu H, Numata S i sur. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* species. *J. Dermatol* 2016;43:906-991.
132. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Sasaki Y, Mizutani H, Nakata S, i sur. *Malassezia globosa* tends to grow actively in summer conditions more than other cutaneous *Malassezia* species. *J Dermatol* 2012; 39:613–616.
133. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol* 2015;6:353.
134. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, i sur. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics* 2016;29:17-152.
135. Otto M. *Staphylococcus* colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol* 2010;5:183–195.

136. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, i sur. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98:411–424.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 9. lipnja 1994. godine u Osijeku, gdje sam završio Osnovnu školu "Mladost" i III. gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2013. godine. Aktivno sam sudjelovao u osnivanju i radu Studentske sekcije za dermatovenerologiju te planiram specijalizirati dermatovenerologiju.